

# 抗腫瘍性酵母多糖Candida utilis glucomannanの作用機構に関する研究

著者	栗田 健吉
号	866
発行年	1974
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/19147">http://hdl.handle.net/10097/19147</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      栗                      田                      健                      吉

学 位 の 種 類                      医                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      医                      第                      8 6 6                      号

学位授与年月日                      昭 和   4 9   年   2   月   2 0   日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴                      昭 和 4 2 年 3 月 1 5 日  
弘前大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目                      抗腫瘍性酵母多糖 *Candida utilis* glucomannan  
の作用機構に関する研究

( 主   査 )

論文審査委員 教授 今   野                      淳                      教授 斎   藤   達   雄

教授 石   田   名 香 雄

## 論文内容要旨

今日の癌治療の実際において直面する問題点を打開する一つの可能性として、免疫療法にかけ  
る期待は大きい。こうした見地から、近年一群の多糖について報告されている宿主仲介性の抗腫  
瘍効果は、特に著者の関心を惹いた。とりわけ、岡らの研究対象となった *Candida utilis*  
*glucomannan* は、carboxymethyl (CM) 化によって静脈内投与の安全性が確認され、  
かつ、強い抗腫瘍効果のみならず、化学構造の面からも興味ある特徴が解明されたものである点、  
上記の期待に答える可能性はかなり大きいものに思われた。そこで著者は、本多糖について解明  
を急がれていた作用機構の本態をうかがうべく一連の実験を計画し興味ある知見を得たので報告  
する。1) マウス皮下移植 Sarcoma 180 に対する本多糖の既知の強い抗腫瘍効果を、本実験  
に供した CM 化物の lot について再確認した上で、さらに誘発癌の一つ、3-Methylcho-  
lanthrene (CM) 塗布によるマウス皮膚癌発生系においても明らかな抑制効果をはじめて証  
明し得た。すなわち、MC をベンゼン溶液 (0.25%) として、マウス肩甲骨間の皮膚に塗布  
(0.02 ml × 20, 週 3 回)、最終投与の 16 週後に屠殺、組織学的検索を行うと云う系で、処  
置群には、本酵母多糖を発癌剤の投与前 (100 mg/Kg × 10, 連日) および投与期間中  
(100 mg/Kg × 20, 週 3 回) 腹腔内注射して効果を検討した。その結果、初期に乳頭腫様病  
変の生じた例数 (対照群 11/20, 処置群 12/20) には有意の差を認め得なかったが、以後対  
照群では 1 例を除いて増大の一途をたどり、10 例で悪性化 (扁平上皮癌) が確認されたのに対  
し、処置群ではこの中 6 例で完全消失がみられ、最終的に悪性化に到ったのは 2 例にとどまった。  
2) 一方この種多糖についてはほとんど知られていなかった生体内分布を把握することは、本酵  
母多糖の作用機構をうかがう上に有力な手がかりとして不可欠のものに思われた。そこで Wilz-  
bach の方法に従い、CM 化酵母多糖 [U-<sup>3</sup>H] を作成してマウス体内分布を追跡した。すな  
わち、正常および担癌 (Sarcoma 180 皮下移植後 7 日目) 各群のマウスに、<sup>3</sup>H 標識多糖  
(1.42 × 10<sup>7</sup> dpm/マウス × 1) を腹腔内投与、以後経時的に主要臓器試料を作製 (各 30  
mg の組織片を 2 N NaOH 1 ml 中で消化) して、液体シンチレーションのシステムで放射活性を  
測定、比較検討した。その結果、両群ともに、肝、脾に極めて高い分布が長時間持続することを  
認める一方、腫瘍自体へのとり込みは軽度であることから、本酵母多糖の抗腫瘍効果発現に、肝  
および脾が重要な役割を果している可能性が強く示唆された。3) 本酵母多糖投与によるマウス  
脾重量の変化を、正常、担癌各群について追跡した。すなわち各々について、処置群には本 CM  
化多糖 100 mg/Kg を連日 10 日間腹腔内注射し、対照群との比較において、移植後 3, 7,  
13, 17, 21, 26 日目に摘出した脾重量を測定した。この結果、正常マウスについては多

糖投与の効果を認め得なかったが、担癌マウスでは、移植後腫瘍の増大に伴い脾重量は増加の一途をたどるのに対し、多糖を投与した場合、初期に一時的な増加を認めるが、腫瘍の退縮傾向が観察される第2週後半より再び減少し始めて、やがて正常値の範囲に復元してゆく傾向が認められ、本多糖投与に対して、担癌宿主が何らかの応答を示している事がうかがわれた。この間の白血球数の変化も同様に追跡したが、特記すべき変化は認められなかった。4) さらに、本多糖投与の抗体産生系への影響をうかがうため、羊赤血球に対するマウス脾の抗体産生細胞数をJerneの plaque assayにより測定して検討した。すなわち、羊赤血球 ( $4 \times 10^8$  個/マウス) を各検定の4日前に尾静脈内に投与し、正常、担癌、各々の対照および多糖投与の計4群について、3, 7, 10, 13, 17, 21, 26日の各時点で脾細胞浮游液 (Eagle 培地中) を作製し、羊赤血球および寒天と混合、あらかじめ用意されたシャーレ中の寒天台上に流し込み、37℃, 1時間 incubate, さらに補体を加えて30分 incubate した後、補体を除去、溶血斑数を測定、各脾当りの総数を算定した。正常マウスの場合、対照群と多糖投与群との間に差を認め得なかった。しかし担癌マウスでは、移植後腫瘍の増大に伴い抗体産生細胞数は漸減するのに対し、多糖投与群では、初期にみられた一時的な減少は第2週後半より回復に向い、やがて正常値の範囲にもどる事実が認められた。これは前記の脾重量の推移とも一致しており、腫瘍の移植成立による免疫能の障害が、本多糖投与の結果として回復してゆく事を物語るものと思われた。

5) さらに、本多糖投与の網内系機能への影響を、Biozziの方法によって測定した carbon clearance 活性を指標として検討した。前述のと同じく4群について5, 7, 10, 13, 16, 20, 23日の各時点で、カーボンコロイド  $16 \text{ mg} / 100 \text{ g}$  体重をマウス尾静脈内に注射、5分および30分後に眼窩より各  $0.04 \text{ ml}$  採血、 $0.1\% \text{ Na}_2\text{CO}_3$  液  $2 \text{ ml}$  中で溶血させた後、675 nmにおける吸光度を測定、これより phagocytic index K を算出した。その結果、正常、担癌両群ともに、軽度ながらも多糖投与による亢進をみた。担癌マウス自体、正常のそれよりは幾分高い値を示したが、多糖投与により、さらに若干の亢進が認められた。

以上本研究における一連の実験成績から、本酵母多糖について想定されていた宿主仲介性の抗腫瘍効果には、脾を中心とした免疫系が重要な役割を課していると云う可能性に、いくつかの裏付けが得られた。

さらに、この種多糖についての他の報告も参照して、今後の問題点にも言及した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

抗腫瘍性多糖の一つ, *Candida utilis* glucomannan に関する研究は1965年以来続けられ, 宿主仲介性の作用機構を想定させる事実が幾つか報告されている。

筆者は本多糖の作用機構の一端を解明するため, マウス生体内分布, 化学発癌剤による誘発癌, 網内系機能, 抗体産生系, 脾重量, 白血球数等への本多糖投与の影響を検討し報告している。

1) Methylcholanthrene 塗布によるマウス皮膚癌誘発の系において, 多糖投与および対照の各20例中, 対照群では10例に皮膚癌の発生をみたが, 多糖投与群には2例と明らかな抑制効果を認め, この多糖の抗腫瘍効果が移殖癌に対してのみではないことを認めた。

2) さらにWilzbachの方法に従い<sup>3</sup>H化多糖を作成して, マウスにおける生体内分布を検討し, 肝および脾に極めて高い分布が長時間持続することを認め, 肝, 脾が本多糖の抗腫瘍効果の発現に重要な役割を果している可能性を示唆する結果を得た。

3) 多糖投与による脾重量の変化を検討すると, 正常マウスに対しては特別な効果を認めないが, 担癌マウスでは腫瘍の増大に伴い脾重量は増加してゆくのに比し, 多糖投与により, 初期に一時的な増加を認めるが, 腫瘍の退縮傾向が認められる時期より, 再び脾重量の減少が起ることを認めている。

4) さらにJerneの plaque assay により羊赤血球に対する脾の抗体産生系への多糖投与の影響を検討し, 正常マウスでは, 特別な効果を認め得ないが, 担癌マウスの場合, 腫瘍の増大に伴い plaque 数の減少が起る。多糖を投与すると, 初期に無処置マウスと同様に一時的な減少が起るが, その後再び, 正常の値へ回復することを認め, その時期は, 前記の担癌マウスの脾重量が多糖投与により正常値へ回復してゆく時期と一致していることを認めている。

5) さらにBiozziの方法により carbon clearance 活性を測定し, 正常マウスに多糖を投与した場合に軽度の亢進を認め, 担癌マウスそれ自体でも軽度の亢進を認めるが, 多糖投与により, さらに幾分高い値が得られることを認めている。

この間, 白血球数には, 正常, 担癌マウスとも多糖投与による特別な変化を認めていない。  
以上の実験の如く, 抗腫瘍性多量 *Candida utilis* glucomannan の宿主仲介性抗腫瘍効果には, 脾を中心とした免疫系が重要な役割を果している可能性を強く示唆する結果が得られており, 本多糖の作用機序の一端を示唆している。

よって本論文は学位を授与するに値するものと認める。